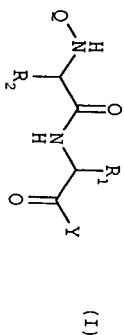


DERIVES DE N-SULFONYL-DIPEPTIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR
APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

La présente invention a pour objet des dérivés
N-sulfonyl-diéptides, leur préparation et leur application
en thérapeutique.

Les composés de l'invention répondent à la formule
générale (I)



15 dans laquelle,

R₁ représente

soit un groupe (C₁-C₃)alkyle pouvant être substitué par
un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle,

20 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe
cycloalkylalkyle,

soit un groupe -(CH₂)_n-X-R₃ où R₃ représente un groupe
(C₁-C₃)alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et X représente un
atome de soufre ou d'oxygène,

25

R₂ représente

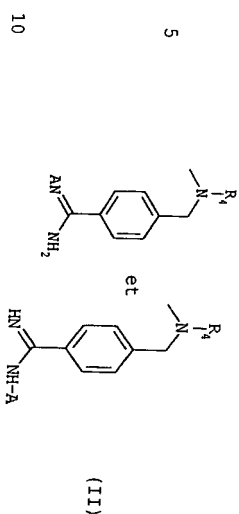
soit un groupe (C₁-C₃)alkyle pouvant être substitué par
un groupe amino, un groupe -COOH, un groupe hydroxyle ou un
groupe trifluorométhyle,

30 soit un groupe cycloalkyle ou un groupe
cycloalkylalkyle,

soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle,
pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des
substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe
35 trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe
(C₁-C₃)alcoxy,

soit un groupe carbocyclique ou un groupe
hétérocyclique,

Y est représenté par les deux formes tautomères de formule
(II)



10

où

A représente

soit un atome d'hydrogène
soit un groupe NH₂,
soit un groupe OH,
15 soit un groupe (C₁-C₃)alkyle,
soit un groupe (C₁-C₆)alcoxy-carbonyl,

15

R₁ représente

soit un atome d'hydrogène,
soit un groupe méthyle,
20

20

et Q représente un groupe R₃-SO₂-
où R₃ représente

25 soit un groupe (C₁-C₃)alkyle,
soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le
groupe phényle par un groupe méthoxy,
soit un groupe B-(CH₂)_p-SO₂-, où B peut être une groupe

30 -COOH ou -CF₃ et p peut varier de 1 à 3.

Dans le cadre de la présente invention les termes ci-après
ont les significations suivantes :

- 35 - un groupe alkyle est une chaîne hydrocarbonée, saturée,
linéaire ou ramifiée,
- un groupe cycloalkyle est une chaîne hydrocarbonée
saturée cyclique comprenant 3 à 7 atomes de carbone,
- un groupe cycloalkylalkyle est un groupe cycloalkyle lié

chiraux.

Les composés de formule (I) peuvent être aisément synthétisés utilisant de nombreuses approches synthétiques employées de façon habituelle par l'homme de l'art (Fridkin et Patchornik, Ann. Rev. Biochem., 43, 419-443(1974) ; Kent, Ann. Rev. Biochem., 57, 957-990(1988) ; Bodansky, "The practice of peptide synthesis", Springer-Verlag, Berlin(1984) ; Jones, "Amino acid and peptide synthesis", Oxford University Press, Oxford(1997)).

- 10 Les couplages peptidiques utilisés pour préparer les composés de l'invention emploient typiquement la méthode à la N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide (N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide) / 15 1-hydroxybenzotriazole ou au [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU)]. D'autres méthodes pour former les liaisons amides comprennent l'utilisation d'un chlorure d'acide, azide, anhydride mixte ou ester activé.
- 20 Les groupements fonctionnels des dérivés d'acides aminés utilisés peuvent par exemple être bloqués par des groupements protecteurs orthogonaux afin d'empêcher des réactions secondaires lors des couplages. Des exemples de tels groupements protecteurs et leur utilisation sont 25 décrits par exemple dans Greene, "Protecting Groups in Organic Synthesis", 2^e édition, Wiley-Interscience(1991), dans Jones "Amino acid and Peptide Synthesis", Oxford University Press(1997) et dans "The Peptides", Gross et Meienhofer, vol 3, Academic Press(1981).
- 30 Typiquement, les synthèses sont réalisées en phase liquide mais la synthèse en phase solide du type Merrifield peut être également employée.

à un groupe alkyle, ce dernier groupe comprenant 1 à 3

atomes de carbone,

- un groupe carbocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant deux cycles, aromatiques ou non, choisi parmi

- 5 les groupes naphthyle, 2-naphtylméthyle, 2-indanyle, 1-benzocyclobutanylméthyle,
- un groupe hétérocyclique est une chaîne hydrocarbonée comportant un ou deux cycles, comprenant 1 ou deux hétéroatomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, ces cycles 10 étant aromatiques ou non, choisi parmi le groupe 2,3-dihydro-1,4-benzodioxyn-2-ylméthyle, indol-2 ou 3-ylméthyle, benzofuran-2 ou 3-ylméthyle, benzothiophén-2 ou 3-ylméthyle, benzisoxazol-3-ylméthyle, indazol-3-ylméthyle, thiazol-4 ou 5-ylméthyle, oxazol-4 ou 15 5-ylméthyle, 2,3 ou 4-pyridylméthyle, pyrimidin-2,4 ou 5-ylméthyle, 2-pyridazinylméthyle, 1 ou 3-isoquinolinylméthyle, 3,4 ou 5-isothiazolylméthyle, 4-imidazolylméthyle ainsi que toutes leurs formes isomériques.

- 20 Les composés de formule générale (I) peuvent comporter un ou plusieurs carbones asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs mélanges, y 25 compris les mélanges racémiques font partie de l'invention.

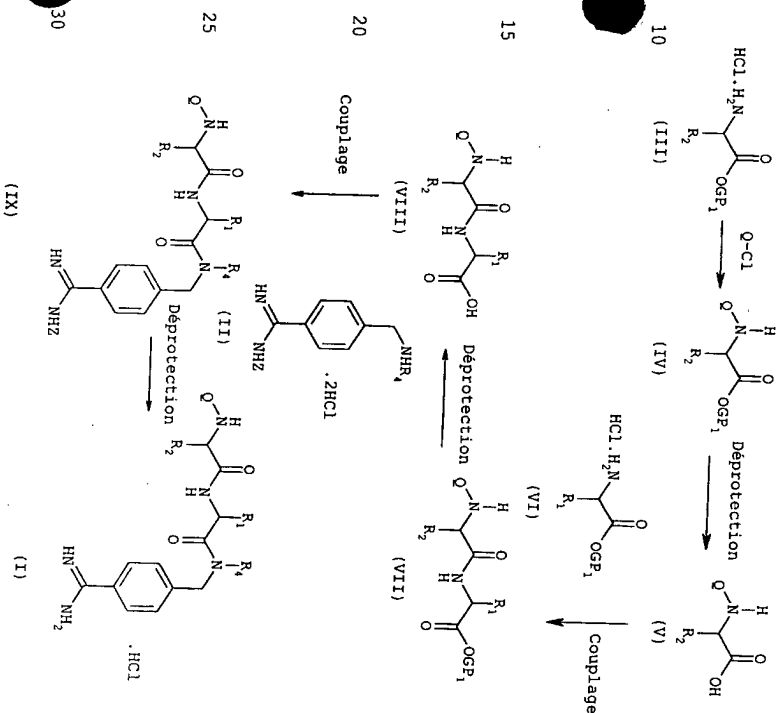
Dans le cadre de la présente invention, les atomes d'halogènes sont préférentiellement le chlore et le fluor.

- 30 Les composés de formule générale (I) peuvent se présenter sous forme de bases libres ou de sels d'addition à des acides pharmaceutiquement acceptables, qui font également partie de l'invention.

- 35 Les composés préférés selon l'invention sont tels que le carbone qui porte R₁ est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R₂ est de configuration absolue (R). Ces composés préférés peuvent être préparés selon les schémas qui vont suivre en partant de composés de départ

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule (I) par des procédés illustrés pas les schémas 1, 2 et 3.

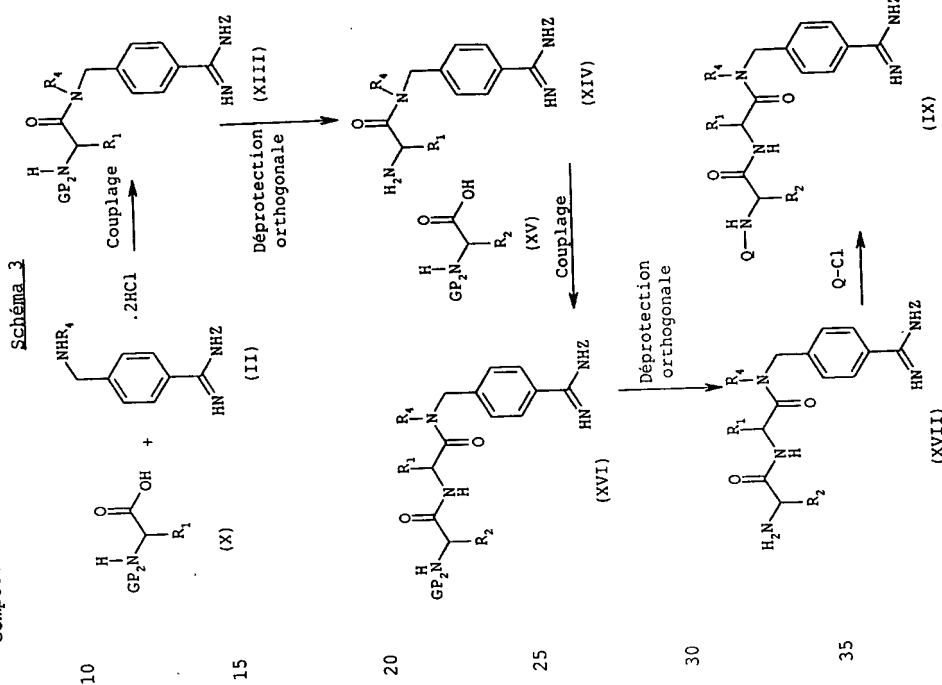
Schéma 1



Selon le schéma 1, on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule $\text{Q}-\text{Cl}$, dans laquelle Q est tel que défini ci-dessus avec un acide aminé de formule (III), dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus et la fonction acide carboxylique est protégée par un groupement protecteur GP_1 , où GP_1 représente, par exemple, un

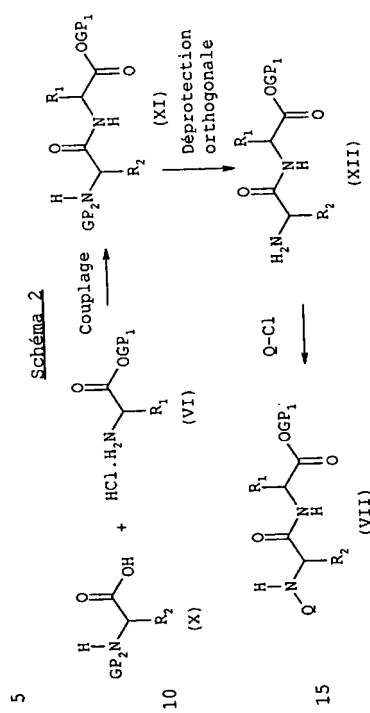
groupement méthyle, éthyle, tert-butyle ou benzyle, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine ou la *N*-méthylmorpholine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 60°C. On déprotège le composé de formule (IV) obtenu, par exemple par l'hydroxyde de lithium, dans un mélange tétrahydrofurane/eau, dans les cas d'un ester méthylique ou éthylique, ou par l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans le dichlorométhane dans le cas d'un ester tert-butyle, à une température comprise entre 0 et 25°C, pour obtenir l'acide carboxylique de formule (V). On condense le dérivé de formule (V) avec un acide aminé de formule (VI), dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, en présence d'un agent de couplage peptidique tel que la *N*'-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide (*N*'-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide) / 1-hydroxybenzotriazole ou le [O-(7-azobenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tétraméthyluronium hexafluorophosphate (HATU)], en présence d'une base organique telle que la *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, *N*-méthylmorpholine ou la triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On obtient dans les conditions décrites auparavant pour GP_1 et avec un composé de formule (II), dans laquelle R_2 est tel que défini ci-dessus et Z représente un groupement protecteur tel qu'un groupe benzyloxycarbonyle, en présence d'un agent de couplage tel que ceux décrits pour la préparation des composés de formule (VII). Le composé de formule (IX) ainsi obtenu est alors hydrogéné en présence de palladium sur charbon et d'acide chlorhydrique dans un solvant polaire tel que le méthanol ou l'éthanol pour obtenir un composé de formule (I), que l'on peut purifier, par exemple par HPLC sur phase inverse, en éluant, par exemple avec un gradient de 0 à 100% d'acétonitrile dans de l'acide hydrochlorique aqueux $\text{N}/1000$

25°C, pour fournir un composé de formule (XII). On traite ce composé de formule (XII) par un chlorure de sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique dans un solvant aprotique, à une température comprise entre 0 et 50°C, pour obtenir une sulfonamide de formule (VII), que l'on traite comme décrit dans le schéma 1 pour obtenir un composé de formule (I).



ou de l'acide trifluoroacétique de 0,1 à 1%.

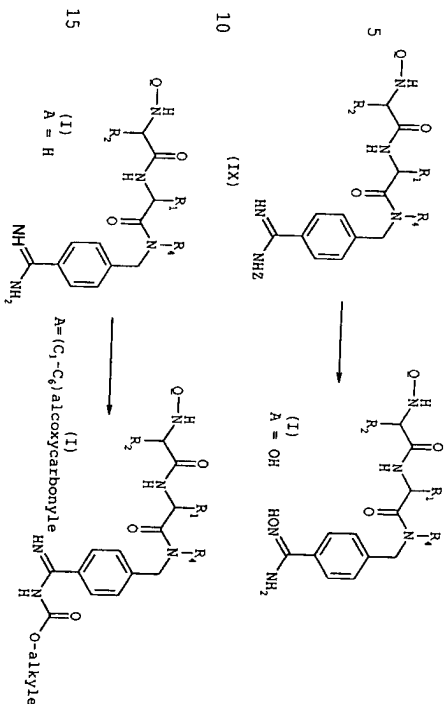
Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 2.



On condense un acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP₂, où GP₂ représente, par exemple, un groupe tert-butoxycarbonyl, avec un acide aminé de formule (VI), dont la fonction acide carboxylique est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP₁, où GP₁ représente, par exemple, un groupe méthyle ou éthyle, en présence d'un agent de couplage tel que l'*N*'-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide, HATU ou autre, et d'une base organique telle que la *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, *N*-méthylmorpholine ou triéthylamine, dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide ou dans un mélange des deux, à une température comprise entre 0 et 25°C. On obtient un dérivé dipeptidique doublement protégé de formule (XI). On déprotège la fonction amine du dérivé (XI), par exemple, quand GP₂ représente un groupement tert-butoxycarbonyl, à l'aide de l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre dans un solvant tel que le dichlorométhane ou acétate d'éthyle et à une température comprise entre 0 et

- Selon l'invention, les composés de formule (I) peuvent être également synthétisés selon le schéma 3. On fait réagir un acide aminé de formule (X), dans laquelle la fonction amine est protégée par un groupement protecteur orthogonal GP₂, où GP₂ représente par exemple un groupement tert-butyloxycarbonyl, avec un composé de formule (II), tel que défini pour le schéma 1 en présence d'un agent de couplage tel que décrit précédemment et d'une base organique dans un solvant aprotique tel que le dichlorométhane ou la diméthylformamide ou un mélange des deux à une température comprise entre 0 et 25°C. On déprotège le composé de formule (XIII) ainsi obtenu au niveau de son extrémité N-terminale par traitement à l'acide trifluoroacétique ou chlorhydrique anhydre, lorsque GP₂ représente un groupement tert-butyloxycarbonyl, pour fournir un composé de structure (XIV). On condense le composé de structure (XIV) avec un dérivé d'acide aminé de formule (XV) convenablement protégé, en présence d'un agent de couplage dans les conditions décrites auparavant. On forme un composé de structure (XVI) dont on déprotège l'extrémité N-terminale dans les conditions décrites pour les composés de formule (XVII). On fait réagir le composé de formule (XVII) ainsi obtenu avec un chlorure de sulfonyle de formule Q-Cl en présence d'une base organique pour obtenir une sulfonamide de structure (IX). Finalement, les composés de structure (IX) sont transformés en composés de formule (I), par hydrogénolyse comme déjà décrit plus haut.
- Selon l'invention, les composés de formule (I) où A est un groupe OH ou (C₁-C₆)alcoyloxycarbonyl, peuvent être préparés selon le schéma suivant :

Schéma 4



- Selon le schéma, on fait réagir un composé de formule (IX) avec le chlorhydrate d'hydroxylamine dans un alcool de préférence l'éthanol, à température ordinaire, en présence d'une base organique telle que la triéthylamine. On obtient un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH. Lorsque l'on fait réagir un composé de formule (I) où A représente un atome d'hydrogène avec un chloroformiate de (C₁-C₆)alkyle dans un solvant tel que le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane en présence d'une base organique telle que la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, la diisopropyléthylamine ou la triéthylamine à une température comprise entre 0 et 30°C, on obtient un composé de formule (I) où A représente un groupe (C₁-C₆)alcoyloxycarbonyl.

Les composés de départ sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature et peuvent être préparés selon des méthodes qui y sont décrites ou qui sont connues de l'homme du métier. Ainsi le dichlorhydrate de [4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle est préparé selon une modification du brevet EP 672658.

pendant 3 heures, puis le solvant organique est évaporé. On acidifie la solution aqueuse à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1N et extrait le produit à l'acétate d'éthyle (2 x 75 ml). On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,68 g d'une huile jaune orangée. Rendement : 98 %

10 1.3. (2S)-2-[[[(2R)-3-(1H-Indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]hexanoate de méthyle.

A un mélange agité de 0,500 g (1,40 mmoles) d'acide (α-R)-α-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoïque et 0,266 g (1,46 mmoles) de chlorhydrate de (S)-2-aminohexanoate d'éthyle dans 20 ml de dichlorométhane à 20°C, on ajoute 0,207 g (1,53 mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 0,73 ml (4,2 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine et 0,294 g (1,53 mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide et on poursuit l'agitation à cette température pendant 16 heures. On concentre le milieu réactionnel et évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 x 50 ml), au bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis au chlorure de sodium aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

25 On obtient 0,567 g de produit sous forme de mousse. Rendement : 83 %.

30 1.4. Acide (2S)-2-[[[(2R)-3-(1H-indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]hexanoïque.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter. Les microanalyses et les spectres RMN, de masse et IR confirment la structure des composés obtenus.

Les numéros indiqués entre parenthèse dans les titres des exemples correspondent à ceux de la 1ère colonne du tableau donné plus loin.

Exemple 1 : (composé N°8)

Chlorhydrate d' (α-R)-N-[(1S)-1-[[[(4-(aminoiminométhyl)phényl)méthyl]amino]carbonyl]pentyl]-α-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanamide.

1.1. (α-R)-α-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle.

A un mélange de 1,09 g (5,0 mmoles) de l'ester méthylrique de (R)-tryptophane et 1,30 ml (11,80 mmoles) de N-méthylmorpholine dans 20 ml de dichlorométhane à 5°C, on ajoute goutte à goutte une solution de 1,15 g (6,03 mmoles) de chlorure de α-toluène sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 15 heures puis évaporé à sec. On reprend le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1M (2 x 50 ml), bicarbonate de sodium aqueux saturé (2 x 50 ml) puis chlorure de sodium aqueux saturé. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,78 g du produit sous forme d'huile.

30 Rendement : 96 %

1.2. Acide (α-R)-α-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoïque.

35 A 1,78 g (4,78 mmoles) de (α-R)-α-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1H-indole-3-propanoate de méthyle dissout dans 14 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de 0,30 g (7,09 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 7 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante

- On agite à température ambiante pendant deux heures un mélange de 0,567 g (1,17 mmol) de (2*S*)-2-[[[(2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-2-indol-3-yl]-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,105 g (2,5 mmol) d'hydroxyde de lithium monohydraté dans 10 ml d'une solution de tétrahydrofurane/eau (2:1). On évapore le solvant organique et on acidifie la solution aqueuse à pH2 avec de l'acide chlorhydrique 1*N*. Le précipité est essoré et rincé à l'eau puis séché sous vide.
- On obtient 0,460 g d'une poudre blanche.
- Rendement : 84 %.
- Point de fusion : 193°C

- 1.5. [[4-[[[(2*S*)-2-[[[(2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

- A un mélange de 0,450 g (0,95 mmol) d'acide (2*S*)-2-[[[(2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoïque et de 0,356 g (1,0 mmol) de dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 15 ml de diméthylformamide à température ambiante, on introduit 0,150 g (1,1 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 0,53 ml (3,04 mmol) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine puis 0,21 g (1,09 mmol) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On poursuit l'agitation à cette température pendant la nuit puis on concentre le milieu réactionnel. On reprend le résidu avec 150 ml de dichlorométhane et lave la solution successivement à l'acide citrique aqueux 1*M* (2 x 25 ml), au bicarbonate de sodium en solution aqueuse saturée, puis au chlorure de sodium en solution aqueuse saturée. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.
- On obtient 0,500 g d'un solide blanc cassé.
- Point de fusion : 212-214°C
- Rendement : 71 %

- 1.6. Chlorhydrate d'(α -*R*)-*N'*-(1*S*)-1-[[[4-(aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyle]pentyll]- α -[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-1*H*-indole-3-propanamide.

- On hydrogène à 40 psi pendant 3 heures 0,50 g (0,68 mmol) de [[4-[[[(2*S*)-2-[[[(2*R*)-3-(1*H*-indol-3-yl)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 80 ml de méthanol en présence de 0,38 g de palladium sur charbon à 10 %. On filtre ensuite le milieu réactionnel sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant avec un gradient d'acétonitrile de 20 à 80 % en 150 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux *N*/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on obtient 0,150 g du composé attendu.
- Point de fusion : 125°C
- $[\alpha]_D^{25} = +10^\circ$ (*c* = 0,2 ; méthanol)
- HPLC : temps de rétention : 16,3 min C18 (20 % à 50 % d'acétonitrile en 20 minutes dans de l'eau à 0,1% d'acide trifluoroacétique)
- Rendement : 35%

25 Exemple 2 : (composé N°2)

Chlorhydrate de (2*R*)-*N'*-(1*S*)-1-[[[4-(aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyle]-3-(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanamide

- 30 2.1. (2*R*)-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle.

- A une solution refroidie à 0°C de 2,00 g (10,07 mmol) de (*R*)-2-amino-3,3-diméthylbutyrate de tert-butyle et 3,0 ml (27,29 mmol) de *N*-méthylmorpholine dans 40 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 2,60 g (13,64 mmol) de chlorure de α -toluène sulfonyle dans 10 ml de dichlorométhane. On agite à température ambiante pendant 17 heures puis on dilue le milieu

mmoles) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 ml (11,48 mmoles) de *N,N*-diisopropyl-*N*-éthylamine, puis 0,82 g (4,43 mmoles) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide puis on agite à température ambiante pendant 16 heures. On

5 concentre le milieu réactionnel sous pression réduite et reprend le résidu par 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml) et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

15 On obtient 1,36 g de produit sous forme de mousse blanche. Rendement : 81 %.

2.4. Acide (2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoïque.

20 On refroidit à 0°C une solution de 1,34 g (3,09 mmoles) de (2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle dans 16 ml d'un mélange tétrahydrofurane / eau (3:1). On ajoute 0,50 g (11,92 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté puis on agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et on acidifie la solution aqueuse à pH 1 avec de l'acide chlorhydrique aqueux à 1N. On extrait 2 fois à l'acétate d'éthyle et rassemble les phases organiques, puis les lave avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore

30 sous pression réduite. On obtient 1,40 g d'un solide blanc. Point de fusion : 100-102°C Rendement : 100 %

réactionnel dans 200 ml de dichlorométhane. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98). On obtient 2,04 g d'une huile épaisse incolore.

10 Rendement : 56 %

2.2. Acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoïque.

15 On ajoute goutte à goutte 15,0 ml d'acide trifluoroacétique à une solution refroidie de 0°C de 2,04 g (5,99 mmoles) de (2R)-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoate de 1,1-diméthyléthyle dans 40 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

20 température ambiante pendant 6 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu obtenu dans 250 ml d'éther diéthylique et lave la solution avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 75 ml). On acidifie les phases aqueuses à pH 1-2 avec de l'acide chlorhydrique 6N et on extrait plusieurs fois à l'éther. On sèche les phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 1,45 g de produit sous forme d'huile incolore. Rendement : 85 %

30 2.3. (2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

35 A un mélange de 1,10 g (3,85 mmoles) d'acide (2R)-3,3-diméthyl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butanoïque et de 0,81 g (4,06 mmoles) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la (*L*)-methionine, ester méthylique dans 20 ml de dichlorométhane refroidi à 5°C, on ajoute 0,57 g (4,22

2.5. [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

5 On ajoute à un mélange de 0,80 g (1,70 mmol) d'acide (2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]butanoïque et 0,636 g (1,79 mmol) de dichlorhydrate

10 de [[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane et 2 ml de diméthylformamide, refroidi à 5°C, 0,253 g (1,87 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 1,20 ml (6,89 mmol) de *N,N*-disopropyl-*N*-éthylamine puis 0,36 g (1,88 mmol) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide. On laisse remonter la température à l'ambiante et on agite à cette température pendant 15 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite puis reprend le résidu dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On lave ensuite la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium (3 x 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant par un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97). On obtient 0,567 g de produit.

Rendement : 46 %

2.6. Chlorhydrate de (2R)-*N*-[[[(1S)-1-[[[(4-(aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]-3,3-diméthyl-2-[[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butanamide.

1,0 g (1,46 mmol) de [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3,3-diméthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]butyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de méthanol est

hydrogéné pendant 6 heures à une pression de 50 psi en présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et de 3 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre ensuite le catalyseur sur papier de verre et évapore le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C-18 en éluant par un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes, dans l'acide chlorhydrique aqueux N/1000. Après lyophilisation des fractions contenant le produit, on obtient 0,505 g de lyophilisat blanc.

10 Point de fusion : 150°C (décomposition)
[α]_D = + 10,0° (c = 0,3 ; méthanol)

HPLC : temps de rétention : 18,4 min C18 (2 % à 98 % d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)

15 Rendement : 58 %

Exemple 3 : (composé N°23)

Chlorhydrate d'(α -R)-*N*-[[[(1S)-1-[[[(4-(aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- α -[[[phénylméthyl]sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.

3.1. (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

25 A un mélange agité et refroidi à 0°C de 2,50 g (9,18 mmol) de l'ester méthylique de *N*-tert-butylloxycarbonyl-(*D*)-4-thiazol- β -yl-alanine et de 1,75 g (9,64 mmol) de chlorhydrate de (*D*)-norleucine dans 30 ml de dichlorométhane, on ajoute 1,37 g (10,10 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,00 g (10,10 mmol) de *N'*-(3-diméthylaminopropyl)-*N*-éthylcarbodiimide, puis 5,70 ml (33,01 mmol) de *N,N*-disopropyl-*N*-éthylamine, goutte à goutte. On laisse remonter la température à la température ambiante et on agite à cette température pendant 16 heures. On dilue le milieu réactionnel dans 100 ml de dichlorométhane et lave la solution successivement avec une solution d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée

On obtient 1,24 g d'une huile épaisse incolore.
Rendement : 63 %.

3.4. Acide (2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle]hexanoïque.

A 1,22 g (2,70 mmoles de (2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-

ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle en solution dans 10 ml

de tétrahydrofurane à température ordinaire, on ajoute une

solution de 0,29 g (6,91 mmoles) d'hydroxyde de lithium

monohydraté dans 2 ml d'eau. On agite la solution à cette

température pendant 4 heures puis on évapore le solvant

sous pression réduite. On dilue la solution aqueuse dans

15 3 ml d'eau, puis l'acidifie à pH 2 avec de l'acide

chlorhydrique 6N. On extrait le produit avec de l'acétate

d'éthyle et sèche les phases organiques sur sulfate de

sodium, on filtre puis évapore le solvant sous vide.

On obtient 1,11 g d'un solide amorphe.
Rendement : 94 %.

3.5. [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

A une suspension agitée refroidie à 5°C de 0,55 g

(1,54 mmoles) d'acide (2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-

[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]

amino]hexanoïque et de 0,550 g (1,54 mmoles) de

dichlorhydrate de [[4-(aminométhyl]phényl]iminométhyl]

carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane,

on ajoute 0,199 g (1,47 mmoles) de

1-hydroxytriazole et 0,292 g (1,48 mmoles) de N'-(3-

diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On ajoute

ensuite, goutte à goutte, une solution de 0,61 g

(4,69 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine dans 10 ml de

dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

température ambiante pendant 15 heures puis évapore le

en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur

sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous

pression réduite.
On obtient 3,54 g d'un sirop épais incolore.
Rendement : 100 %

3.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[[(2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de méthyle.

On fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gaz

pendant 5 minutes dans une solution refroidie à 0°C de

3,50 g (9,08 mmoles) de (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[(1,1-

diméthyléthoxy]carbonyl]amino]-1-oxo-3-thiazol-4-ylpropyl]

amino]hexanoate de méthyle dans 100 ml de dichlorométhane.

On agite le milieu réactionnel à température ambiante

pendant 8 heures, concentre sous pression réduite. On

triturer le solide obtenu dans de l'éther diéthylique puis

l'essore et le sèche sous vide.
On obtient 2,64 g d'une poudre blanche.

Point de fusion : 158°C (décomposition)
Rendement : 87 %

3.3. (2S)-2-[[[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-ylpropyl]amino]hexanoate de

méthyle.

A une suspension refroidie à 5°C de 1,50 g (4,47 mmoles) de

chlorhydrate de (2S)-2-[[[(2R)-2-amino-1-oxo-3-thiazol-4-

ylpropyl]amino] hexanoate de méthyle et de 0,894 g

(4,69 mmoles) de chlorure de α -toluène sulfonyle dans 10 ml

de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution

de 1,18 g (11,64 mmoles) de N-méthylmorphonine dans 5 ml de

dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à

température ambiante pendant 15 heures puis le dilue dans

100 ml de dichlorométhane. On lave la solution à l'eau puis

avec une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium,

puis de nouveau à l'eau. On sèche la phase organique sur

sulfate de sodium, la filtre puis évapore le solvant sous

pression réduite.

solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 150 ml d'acétate d'éthyle et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 0,51 g d'un solide amorphe qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

10 Rendement : 54 %

3.6. Chlorhydrate d'(α -R)-N-[(1S)-1-[[[(4-aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl)- α -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]thiazole-4-propanamide.

On hydrogène pendant 4 heures à une pression de 40 psi 0,50 g (0,709 mmol) de [(4-[(2S)-2-[(2R)-1-oxo-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]-3-thiazol-4-yl]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino)méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de méthanol en présence de 0,10 g de palladium "black" et 10 ml d'acide chlorhydrique à 0,1N dans l'isopropanol. On essore le catalyseur sur papier de verre et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par MPLC phase inverse C18 en éluant avec un mélange de méthanol/acide chlorhydrique aqueux N/1000 (3:7).

On obtient 0,38 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 164°C

30 $[\alpha]_D^{25}$: + 14° (c = 0,45, méthanol)

HPLC : temps de rétention : 15,1 min C18 (2 % à 98 %

d'acétonitrile en 35 minutes dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)

Rendement : 43 %

35 **Exemple 4 :** (composé N°1)

Chlorhydrate d'(α -R)-N-[(1S)-1-[[[(4-aminoinométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-(méthylthio)propyl]- α -[(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétamide.

4.1. (2S)-2-[(2R)-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)-2-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

5 A un mélange refroidi à 5°C de 1,0 g (3,43 mmol) de N-tert-butyloxycarbonyl-(2-indanyl)-(D)-glycine et 0,72 g (3,61 mmol) d'ester méthylrique de la (L)-méthionine dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,51 g (3,78 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 1,8 ml (10,33 mmol) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,724 g (3,78 mmol) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 13 heures puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M (3 x 50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 50 ml), puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium (50 ml). On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

20 On obtient 1,36 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 120°C

Rendement : 90 %

4.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[(2R)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 5°C de 1,36 g (3,11 mmol) de (2S)-2-[(2R)-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)-2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]acétyl]amino]-4-(méthylthio)butanoate de méthyle dissout dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 5 heures puis évapore la solvant sous pression réduite.

On obtient 1,16 g de produit sous forme de sirop épais.

Rendement : 100 %.

4.3. (2S)-2-[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-

organiques sur sulfate de sodium, les filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 0,98 g de produit sous forme d'une huile incolore.

5 Rendement : 100 %.

4.5. $[[4-[[[(2S)-2-[(2R)-2-[(Butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de$
10 $phénylméthyle$.

A une suspension refroidie à 0°C de 0,98 g (2,21 mmoles) d'acide $(2S)-2-[[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)$

15 butanoïque, 0,83 g (2,34 mmoles) de dichlorhydrate de

$[[4-(aminométhyl)phényl]iminométhyl]carbamate de$
phénylméthyle, 0,300 g (2,44 mmoles) de

20 1-hydroxybenzotriazole et 0,47 g (2,44 mmoles) de $N'-(3-diméthylaminopropyl)-N$ -éthylcarbodiimide dans 13 ml de dichlorométhane et 4 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 1,50 ml (8,61 mmoles) de

N,N -diisopropyl- N -éthylamine. On agite le milieu

réactionnel pendant 15 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'acétate

25 d'éthyle et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le

30 solvant sous pression réduite.

On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 1,20 g d'un solide blanc.

35 Point de fusion : 163°C

Rendement : 77 %

4.6. Chlorhydrate d'(α -R)- $N-[(1S)-1-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyl]-3-$

dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)
butanoate de méthyle.

On additionne goutte à goutte 0,85 g (5,43 mmoles) de

5 chlorure de n -butyl sulfonyle dissout dans 3 ml de dichlorométhane, à une solution refroidie à 0°C de 1,16 g (3,11 mmoles) de chlorhydrate de $(2S)-2-[[[(2R)-2-amino-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)$
butanoate de méthyle dans 6 ml de dichlorométhane, suivie
10 d'une solution de 1,10 g (10,89 mmoles) de

N -méthylmorpholine dans 6 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant

18 heures puis le dilue dans 150 ml de dichlorométhane. On

15 lave la solution successivement avec une solution aqueuse

d'acide citrique 1M, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, la filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur
20 gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 1,02 g de produit sous forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 140°C

Rendement : 72 %

25 4.4. Acide $(2S)-2-[[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)$
butanoïque.

30 A une solution agitée à 20°C de 1,02 g (2,23 mmoles) de $(2S)-2-[[[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)$ butanoate de méthyle dans 9 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on

ajoute 0,34 g (8,10 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté et on poursuit l'agitation pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau. On acidifie à pH 1-2 par addition d'acide chlorhydrique 1N et on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. On sèche les phases

(méthylthio)propyl]- α -[(butylsulfonyl)amino]-2,3-dihydro-1H-indène-1-acétamide.

- Dans un appareil de Parr, on soumet pendant 12 heures à une pression de 50 psi d'hydrogène, 1,20 g (1,70 mmol) de [(4-[[[(2S)-2-[(2R)-2-[(butylsulfonyl)amino]-2-(2,3-dihydro-1H-indèn-1-yl)acétyl]amino]-4-(méthylthio)-1-oxobutyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 70 ml de méthanol en présence de 0,50 g de palladium sur charbon à 10 % et 3,4 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le filtrat sous pression réduite. On purifie le produit brut par HPLC phase inverse C18 en éluant avec un gradient d'acétonitrile de 0 à 100 % en 180 minutes dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique N/1000.

On obtient 0,257 g d'un solide blanc.
Point de fusion : 150 - 155°C

[α]_D : - 5,4° (c = 0,13 ; méthanol)

- HPLC : temps de rétention = 20,0 min C18 (2 à 98 % d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)
Rendement : 20%

Exemple 5 : (composé N°27)

- 25 Chlorhydrate d'(α -R)-N-[(1R)-2-[[4-(aminoimino méthyl]phényl]méthyl]amino]-1-[(éthylthio)méthyl]-2-oxoéthyl]- α -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino] benzènebutanamide.

- 30 5.1. [(4-[[[(2R)-2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-[(éthylthio)méthyl]acétyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

- À un mélange agité à 0°C de 1,0 g (4,01 mmol) de (L)-N-tert-butyloxycarbonyl S-éthylcystéine et de 1,50 g (4,21 mmol) de dichlorhydrate de [(4-[(aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 12 ml d'un mélange dichlorométhane/diméthylformamide (2:1), on ajoute 0,60 g

(4,44 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole, 2,80 ml (16,07 mmol) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,85 g (4,43 mmol) de N'-(3-diméthylamino)propyl]-N-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à

- 5 température ambiante pendant 16 heures puis le concentre sous pression réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'éther diéthylique et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique à 1M (3 x 50 ml), de l'eau (50 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite.

- 10 On obtient 1,43 g de produit sous forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 100-101°C
Rendement : 69 %

- 20 5.2. Chlorhydrate de [(4-[[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

- On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de 1,43 g (2,77 mmol) de [(4-[[[(2R)-2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-2-[(éthylthio)méthyl]acétyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 100 ml de dichlorométhane. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 4 heures puis le concentre sous pression réduite.

- 30 On obtient 1,01 g d'une poudre blanche.
Point de fusion : 149°C
Rendement : 80 %

- 35 5.3. (α -R)- α -[(Phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoate de méthyle.

À une suspension refroidie à 0°C de 3,0 g (13,06 mmol) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la

oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle.

A un mélange refroidi à 5°C de 0,658 g (1,97 mmoles)

5 d'acide (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoïque et de 0,934 g (2,07 mmoles) de dichlorhydrate de [(4-[[[(2R)-2-amino-3-(éthylthio)-1-oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,293 g (2,17 mmoles) de

10 1-hydroxybenzotriazole, 0,764 g (5,91 mmoles) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, puis 0,416 g (2,17 mmoles) de N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 16 heures puis le dilue dans 200 ml d'acétate d'éthyle. On lave la solution

15 successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 100 ml), de l'eau (100 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 100 ml) puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la

phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97).

On obtient 0,82 g de produit sous forme de meringue blanche.

25 Rendement : 60 %

5.6. Chlorhydrate d'(α -R)-N-[(1R)-2-[[[4-(aminoiminométhyl]phényl]méthyl]amino]-1-[(éthylthio)méthyl]-2-oxoéthyl]- α -[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzènebutanamide.

30

Une solution de 0,818 g (1,17 mmoles) de [(4-[[[(2S)-3-(éthylthio)-2-[[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-oxopropyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 40 ml de méthanol est hydrogéné dans un appareil de Parr à une pression de 50 psi pendant 4 heures, en présence de 0,30 g de palladium sur charbon à 10 % et 1,2 ml d'acide chlorhydrique 1N. On filtre le catalyseur et concentre le

35

(D)-homophénylalanine dans 50 ml de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte une solution de 3,74 g (19,62 mmoles) de chlorure d' α -toluène sulfonyle dans 30 ml de dichlorométhane, suivi de l'addition goutte à goutte de 4,23 g (41,79 mmoles) de N-méthylmorpholine. On agite le milieu réactionnel à 20°C pendant 17 heures puis le lave avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, puis une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase

10 organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (3:97).

On obtient 2,73 g de produit sous forme d'une meringue blanc cassé.

15 Rendement : 60 %

5.4. Acide (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoïque.

20

A une solution agitée à température ambiante de 0,732 g (2,10 mmoles) de (α -R)- α -[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]benzène butanoate de méthyle dans 8 ml de tétrahydrofurane et 3 ml d'eau, on ajoute 0,31 g (7,40 mmoles) d'hydroxyde de lithium monohydraté que l'on agite à cette température

25 pendant 4 heures. On évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite et on dilue la solution aqueuse dans 15 ml d'eau. On acidifie la solution à pH 1 par addition d'acide chlorhydrique 1N. On extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle et lave les phases organiques rassemblées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, que l'on sèche ensuite sur sulfate de sodium. On filtre puis évapore le solvant sous pression réduite.

30 On obtient 0,671 g de produit sous forme d'un solide blanc. Point de fusion : 130°C

35 Rendement : 95 %.

5.5. [(4-[[[(2S)-3-(éthylthio)-2-[[[(2R)-1-oxo-4-phényl-2-[[[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]butyl]amino]-1-

filtrat sous pression réduite. On purifie le produit par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans de l'acide chlorhydrique N/1000.

- 5 On obtient 0,250 g de produit sous forme de solide blanc.
Point de fusion : 125°C

$[\alpha]_D^{25}$: - 5,77° (c = 0,225 ; méthanol)

HPLC : temps de rétention = 20,7 min C18 (2 à 98 %

d'acétonitrile en 35 min dans de l'eau à 0,02 % d'acide trifluoroacétique)

Rendement : 35 %

Exemple 6 : (composé N°5)

- 15 Chlorhydrate d'(α -R)-N-[[[4-(aminoiminométhyl)phényl]méthyl]amino]carbonyle]pentyll]- α -[(phénylméthyl)sulfonyl]amino]naphtalène-3-propanamide.

- 20 6.1. (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[1,1-Diméthyléthoxy]carbonyle]amino]-3-naphtalène-2-yl]-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle.

A un mélange refroidi à 0°C de 2,0 g (6,34 mmol) de (D)-N-tert-butylloxycarbonyl-3-(2-naphtyl)alanine, 1,20 g (6,60 mmol) de chlorhydrate de l'ester méthylique de la 25 (L)-norleucine, 0,943 g (6,98 mmol) de 1-hydroxybenzotriazole et 3,30 ml (18,94 mmol) de N,N-diisopropyl-N-éthylamine, on ajoute 1,34 g (6,99 mmol) de N-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide puis on agite à température ambiante pendant 12 heures. On dilue le milieu réactionnel dans 300 ml d'éther diéthylique et lave la solution successivement avec une solution aqueuse d'acide citrique 1M (3 x 100 ml), de l'eau (100 ml), une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (3 x 100 ml), et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre puis évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 2,74 g de produit sous forme d'une meringue.
Rendement : 98 %

- 5 6.2. Chlorhydrate de (2S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-naphtalène-2-yl]-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle.

On fait barboter pendant 5 minutes un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans une solution refroidie à 0°C de 2,80 g (6,42 mmol) de (2S)-2-[[[(2R)-2-[[[1,1-diméthyléthoxy]carbonyle]amino]-3-naphtalène-2-yl]-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle dans 200 ml de dichlorométhane puis on poursuit l'agitation à 20°C pendant 4 heures. On concentre le milieu réactionnel sous pression réduite.

- 15 6.3. (2S)-2-[[[(2R)-3-naphtalène-2-yl]-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]hexanoate de méthyle.

A un mélange de 2,40 g (6,33 mmol) de chlorhydrate de (2S)-2-[[[(2R)-2-amino-3-naphtalène-2-yl]-1-oxopropyl]amino]hexanoate de méthyle et 3,53 ml (25,34 mmol) de triéthylamine dans 100 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on ajoute 2,20 g (11,54 mmol) de chlorure de α -toluène sulfonyle puis on agite à température ambiante pendant 19 heures. On lave la solution avec une solution d'acide chlorhydrique 1N, puis une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium, et enfin une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol / dichlorométhane (1:99).

- 35 6.4. Acide (2S)-2-[[[(2R)-3-naphtalène-2-yl]-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]hexanoate de méthyle.
Rendement : 51 %

[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]
hexanoïque.

A une solution agitée à température ambiante de 1,60 g
5 (3,22 mmoles) de (2S)-2-[[[(2R)-3-naphtalène-2-yl-1-oxo-2-
[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino] hexanoate de
méthyle dans 12 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'eau, on
ajoute 0,48 g (11,44 mmoles) de d'hydroxyde de lithium
monohydraté. Le milieu réactionnel est agité à 20°C pendant
10 4 heures, puis on évapore le tétrahydrofurane sous pression
réduite. On dilue la solution aqueuse dans 10 ml d'eau puis
acidifiée à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 3N. On
extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis sèche les
phases organiques sur sulfate de sodium, filtre et évapore
15 le solvant sous pression réduite.

On obtient 1,50 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 129°C

Rendement : 97 %.

20 6.5. [[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-3-naphtalène-2-yl-1-oxo-2-
[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]-1-
oxohexyl]amino]méthyl]phényl]iminométhyl]carbamate de
phénylméthyle.

25 On ajoute 0,26 g (1,36 mmoles) de
N'-(3-diméthylaminopropyl)-N-éthylcarbodiimide à un mélange
de 0,60 g (1,24 mmoles) d'acide (2S)-2-[[[(2R)-3-naphtalène-
2-yl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]propyl]amino]
hexanoïque, 0,42 g (1,31 mmoles) de dichlorhydrate de
30 [[4-aminométhyl]phényl]iminométhyl]carbamate de
phénylméthyle, 0,185 g (1,37 mmoles) de
1-hydroxybenzotriazole et 0,65 ml (3,73 mmoles) de
N,N-diisopropyl-N-éthylamine dans 6 ml d'un mélange
dichlorométhane/diméthylformamide (1:1) refroidi sur bain
35 de glace. On concentre le milieu réactionnel sous pression
réduite et purifie le produit brut par chromatoflash sur
gel de silice en éluant avec un mélange
méthanol/dichlorométhane (3:97).

On obtient 0,79 g de produit sous forme d'une mousse

blanche.

Rendement : 85 %

6.6. Chlorhydrate d'(α -R)-N-[[[(1S)-1-[[[(4-(aminoimino
5 méthyl]phényl]méthyl]amino]carbonyl]pentyl]- α -
[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]naphtalène-3-
propanamide.

On hydrogène pendant 5 heures à température ambiante à une
10 pression de 40 psi 0,790 g (1,06 mmoles) de [[4-[[[(2S)-2-
[[[(2R)-3-naphtalène-2-yl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]
amino]propyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]
iminométhyl]carbamate de phénylméthyle dans 30 ml de
méthanol en présence de 0,20 g de palladium sur charbon à
15 10 % et 1 ml d'acide chlorhydrique à 1N. On filtre le
catalyseur et évapore à sec le filtrat. On purifie le
produit brut par HPLC sur phase inverse C-18 en éluant par
un gradient de 0 à 100 % d'acétonitrile en 180 minutes dans
de l'acide chlorhydrique aqueux N/1000.

20 On obtient 0,505 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 135-140°C

[α]_D : +5,0° (c = 0,2 ; méthanol)

HPLC : temps de rétention = 8,7 min C18 (40 %

d'acétonitrile dans de l'eau à 0,1 % d'acide

25 trifluoroacétique)

Rendement : 74 %

Exemple 7 : (composé n° 51)

30 (2S)-N-[[4-[Amino(hydroxyimino)méthyl]phényl]méthyl]-2-
[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]
pentyl]amino]hexanamide

A une solution de 0,56 g (8,06 mmoles) de chlorure
d'hydroxylammonium et 3,00 ml (21,52 mmoles) de
35 triéthylamine dans 30 ml d'éthanol absolu à température
ambiante, on ajoute 0,900 g (1,36 mmole) de chlorhydrate d'
imino[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl]
sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]

phényl)méthyl]carbamate de phénylméthyle, puis on agite à température ambiante pendant 96 heures. On évapore à sec le milieu réactionnel et on purifie le produit brut par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

On obtient 0,340 g d'un solide blanc.

Point de fusion : 198°C

$[\alpha]_D^{20}$: +15,8° (c=0,12 ; méthanol)

Rendement : 52%

Exemple 8 : (composé N° 52)

[Imino[4-[[[(2S)-2-[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]pentyl]amino]-1-oxohexyl]amino]méthyl]phényl]méthyl]carbamate de méthyle

A un mélange refroidi à 0°C de 0,438 g (0,77 mmole) de chlorhydrate de (2S)-N-[[4-(aminoimométhyl)phényl]méthyl]-2-[[[(2R)-4-méthyl-1-oxo-2-[[[phénylméthyl)sulfonyl]amino]pentyl]amino]hexanamide (composé N°48, préparé comme dans les exemples ci-dessus) dans 20 ml de dichlorométhane on ajoute 0,39 ml (3,10 mmole) de 1,1,3,3-tétraméthylguanidine, suivi de 0,077 ml (1,00 mmol) de chloroformiate de méthyle puis on agite à température ambiante pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite évaporé à sec et le produit brut est purifié par chromatoflash sur gel de silice en éluant avec un mélange méthanol/dichlorométhane (2:98).

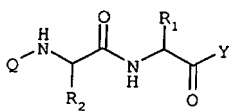
On obtient 0,314 g de poudre blanche.

Point de fusion : 208°C

$[\alpha]_D^{20}$: +16,5° (c=0,2 ; méthanol)

Rendement : 70%

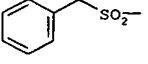
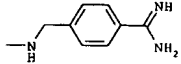
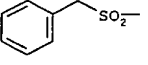
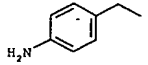
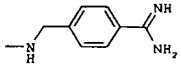

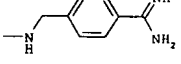
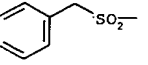

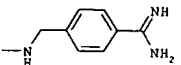
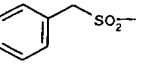

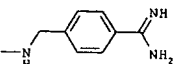
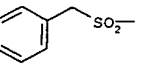
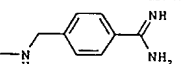
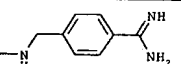
Tableau

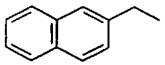
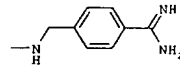
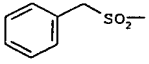

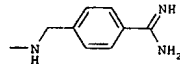
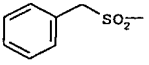
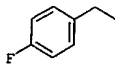
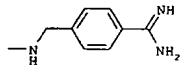

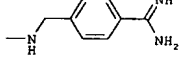
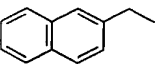
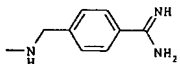
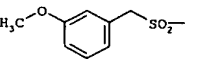
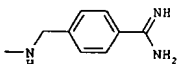
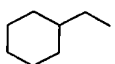
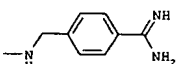


N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	$[\alpha]_D^{20}$
1	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃			150-155	- 5,4° (c=0,13 méthanol)
2		-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu		150 (dec)	+ 10° (c=0,3 méthanol)
3		nBu	-CH ₂ CH ₂ CO ₂ H		135	+ 20,5° (c=0,2 méthanol)
4	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		120	+ 17° (c=0,1 méthanol)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
12		nBu			165	+ 20° (c=0,25, méthanol)
13		nBu			166	+ 13° (c=0,18 méthanol)
14		-CH ₂ OCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		110	+ 26,5° (c=0,2 méthanol)
15		nPr	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		120 (dec)	+ 28° (c=0,1 méthanol)
16		-CH ₂ SCH ₂ CH ₃	tBu		85	+ 2° (c=0,17 méthanol)
17		nBu			155	+ 17° (c=0,2 méthanol)
18		nBu			132	+ 4,5° (c=0,2 méthanol)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
5		nBu			135-140	+ 5,0° (c=0,2, méthanol)
6		nBu			210	+ 2,25° (c=0,35 méthanol)
7		-CH ₂ SCH ₃			130	- 2° (c=0,2 méthanol)
8		nBu			125	+ 10° (c=0,2 méthanol)
9		nBu			180	+ 3,8° (c=0,18 méthanol)
10		-CH ₂ CH ₂ SCH ₃			120	- 2,3° (c=0,35 méthanol)
11	HO ₂ C-(CH ₂) ₃ -SO ₂	nBu	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		203-206	non déterminé

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F (°C) (HCl)	[α] _D
19		nBu	-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂		163	non déterminé
20		nBu			192*	+ 5,2° (c=0,135 méthanol)
21	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 		130	- 1° (c=0,2 méthanol)
22		-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 		120	+ 8° (c=0,3 méthanol)
23		nBu			164 (dec)	+ 14° (c=0,45 méthanol)
24		-CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		115	non déterminé
25	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ SCH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		78	non déterminé

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F (°C) (HCl)	[α] _D
26	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	nBu			165	- 22,5° (c=0,2 méthanol)
27		-CH ₂ SCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 		125	- 5,77° (c=0,225 méthanol)
28		nBu			163 (dec)	- 7° (c=0,1 méthanol)
29	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	nBu	-CH ₂ CH ₂ - 		170 (dec)	- 3° (c=0,1 méthanol)
30	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃			-	- 21° (c=0,1 méthanol)
31		nBu	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		150	+ 28,5° (c=0,2 méthanol)
32	CH ₃ CH ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃			110	- 13,5° (c=0,2 méthanol)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F (°C) (HCl)	[α] _D
40		-nBu			149	+ 9,6° (c=0,25 méthanol)
41		-CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		160	+ 25° (c=0,1 méthanol)
42			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		141	+ 12° (c=0,2 méthanol)
43		nBu	tBu		182	- 19° (c=0,2 méthanol)
44			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		140	+ 13° (c=0,1 méthanol)
45		-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		210	+ 25° (c=0,2 méthanol)
46		nBu	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		156	+ 8,9° (c=0,225 méthanol)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F (°C) (HCl)	[α] _D
33		nBu	-CH ₂ CH ₂ -		110-115	+ 16° (c=0,25 méthanol)
34		-CH ₂ SCCH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		110	+ 1° (c=0,2 méthanol)
35		nBu	-CH ₃		140	+ 32° (c=0,175 méthanol)
36		nBu	-(CH ₂) ₄ NH ₂		178+ (dec)	+ 14° (c=0,5 méthanol)
37		nBu			150+ (c=0,2 méthanol)	- 6° (c=0,2 méthanol)
38	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	nBu	tBu		174 (dec)	- 4,6° (c=0,35 méthanol)
39		-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		110	+ 17,5° (c=0,2 méthanol)

N°	Q	R ₁	R ₂	Y	F(°C) (HCl)	[α] _D
47			-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		253 (dec)	+ 22° (c=0,2; méthanol)
48		nBu	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		110	+ 25,5° (c=0,2 méthanol)
49	CH ₃ (CH ₂) ₃ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu		152 (dec)	-13° (c=0,125 méthanol)
50	CF ₃ (CH ₂) ₂ SO ₂ -	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	tBu		157	-30° (c=0,2 méthanol)
51		nBu	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		198 (base)	+15,8° (c=0,12 méthanol)
52		nBu	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		208 (base)	+16,5° (c=0,2 méthanol)

Dans le tableau

- [α]_D désigne le pouvoir rotatoire.

Tous les composés du tableau sont optiquement purs, de configuration (S) sur le carbone portant R₁ et (R) sur le carbone portant R₂.

- "dec" signifie que le composé se décompose à son point de fusion.

- "tBu" représente le groupe tert-butyle (ou 1,1-diméthyléthyle).

10 - "nBu" représente le groupe butyle linéaire.

- "nPr" représente le groupe propyle linéaire.

Tous ces composés se présentent sous forme de chlorhydrate, sauf les composés marqués par * qui sont des

dichlorhydrates ou des composés marqués "base" qui ne sont pas salifiés.

15 Les composés de l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives en thérapeutique.

20 Les composés de l'invention ont été soumis en particulier à un test d'inhibition du facteur de coagulation VII/VIIa (facteur VII/VIIa).

25 Test Ki VII

Principe du test Ki Facteur VIIa

30 Ce test a pour but de mesurer l'activité amidolytique du complexe Facteur VIIa/Facteur tissulaire sur un substrat chromogénique en présence de concentrations variables de l'inhibiteur testé. Un composé est dit inhibiteur compétitif s'il augmente le Km du Facteur VIIa pour son substrat c'est à dire qu'il diminue l'affinité du Facteur VIIa pour son substrat.

35 Cette activité amidolytique du Facteur VIIa (FVIIa), testé à une concentration, est mesurée de façon cinétique (calcul de la vitesse) en déterminant le clivage du substrat (deux

inférieurs à 1 μ M.

Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'une étude de leur activité antithrombotique.

5

Test antithrombotique in vivo

Principe du test

La formation d'un thrombus FT-dépendant chez le Rat ou le Cobaye est obtenu par la mise en place d'un shunt artérioveineux dans lequel est inséré un fil de coton imprégné de thromboplastine (Facteur Tissulaire : FT).

Protocole

- 15 On anesthésie le Rat, (Sprague Dawley), ou le Cobaye (Hartley), d'un poids moyen de 300-350 g au pentobarbital de sodium (60 mg/kg ip). Une veine fémorale (Rat) ou la veine jugulaire droite (Cobaye) est canulée pour les injections intra-veineuses tandis que la veine jugulaire gauche et l'artère carotide droite sont canulées à l'aide d'un cathéter rempli de soluté physiologique à 0,9 % pour la constitution du shunt. Cinq minutes après l'administration intra-veineuse de plusieurs doses de composé (groupes traités) ou de son solvant (groupe témoin), le shunt est assemblé en connectant les deux cathéters à l'aide d'un tube de plastique souple de 3 mm de diamètre intérieur et de 6 cm de long contenant un fil de coton imprégné de thromboplastine. La circulation sanguine est rétablie pendant 5 min (Rat) ou 10 min (Cobaye). Le shunt est alors retiré et le fil de coton associé au thrombus est prélevé et immédiatement pesé.

Expression des résultats

- 35 Les moyennes (\pm ESM) des poids de thrombi dans les différents groupes sont déterminées. Les pourcentages de diminution du poids de thrombus pour chaque groupe traité, comparativement au groupe témoin, sont calculés afin de déterminer une DA_{50} , dose de composé inhibant de 50 % le poids de thrombus chez les animaux témoins.

concentrations testées) au cours du temps à l'aide d'un lecteur de microplaque qui détermine la libération de para-nitroaniline en mesurant l'absorbance à 405 nm. Le composé est testé à 7 concentrations.

5

La détermination du K_i est faite selon la méthode de Dixon dans laquelle on trace 1/vitesse en fonction de la concentration du composé et pour chaque concentration de substrat (S_1 et S_2).

- 10 Le point d'intersection des droites de régression linéaire projeté sur l'axe des x détermine la concentration d'inhibiteur correspondant à $-K_i$.

Protocole

- 15 Le Facteur VIIa utilisé est humain recombinant (produit dans des cellules CHO). Le Facteur Tissulaire (FT) est humain recombinant (produit dans E. Coli) et correspond à la partie soluble extracellulaire (acides aminés 1 à 219). Les complexes FVIIa/Facteur Tissulaire sont préalablement formés en incubant le Facteur VIIa et le Facteur Tissulaire dans un rapport de concentration molaire de 1/5 en présence de chlorure de calcium à 5 mM et utilisé à la concentration finale de 3,75 nM de FVIIa en présence de 18,75 nM de FT.
- 25 On utilise un tampon TBSA : Tris 50 mM pH7,5, chlorure de sodium 100 mM, BSA 0,1% ; un complexe FVIIa/FT à 3,75 nM/18,75 nM en tampon TBSA + chlorure de calcium à 5 mM ; un substrat chromogénique CBS-3447 (HD-CHG-But-Arg-pNA) à 0,66 et 2,64 mM. Les composés sont mis en solution à 30 1 mM pour être testés.
- Les réactifs sont déposés dans les godets dans l'ordre suivant (sans incubation; concentrations finales) : composé (aux 7 concentrations + un témoin) puis substrat
- 35 ($S_1=0,66$ mM et $S_2=2,64$ mM) puis complexe FVIIa/FT (3,75 nM/18,75 nM), les volumes respectifs des godets étant 25 μ l, 50 μ l et 25 μ l.
- Les K_i des composés de l'invention sont de préférence

Les D_{50} des composés de l'invention sont de préférence inférieurs à 5 mg/kg.

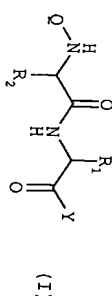
- 5 Les résultats de ces essais biologiques ont montré que les composés de l'invention présentent des propriétés inhibitrices du facteur VII/facteur VIIa.

- 10 A cet effet, ils peuvent être utilisés dans le traitement et la prévention de diverses formes de pathologie impliquant le facteur VII/facteur VIIa et la cascade de coagulation. Ils peuvent donc être utilisés dans le traitement de la thrombose veineuse, artérielle ou coronaire, la coagulation intravasculaire disséminée, la resténose après angioplastie, l'hypercoagulabilité oncologique, la fibrillation atriale, l'embolisme pulmonaire, l'œdème, l'inflammation ou la fibrose pulmonaire, le choc septique, le traitement post-pontage cardiaque, la prévention de la reocclusion aggravée suite à une thrombose ou en prophylaxie pour l'angore instable.

- 20 A cet effet, ces composés de l'invention, en association avec des excipients appropriés, peuvent être présentés sous toutes forme convenant à une administration orale, parentérale ou intraveineuse, telles que comprimés, gélules, dragées, capsules, suspensions, solutions buvables ou solutions injectables et dosés pour permettre une administration de 0,1 mg à 1 g par jour, en une ou plusieurs prises.
- 30 Ils peuvent également être présentés sous toutes formes appropriées à l'administration transdermique et oculaire.

Revendications

1. Composé de formule générale (I)



- 5 dans laquelle, R_1 représente
- 10 soit un groupe (C_1-C_6) alkyle pouvant être substitué par un groupe hydroxy ou un groupe trifluorométhyle, soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,
- 15 soit un groupe $-(CH_2)_n-X-R_3$ où R_3 représente un groupe (C_1-C_6) alkyle, n est égal à 1, 2 ou 3 et X représente un atome de soufre ou d'oxygène,

R_2 représente

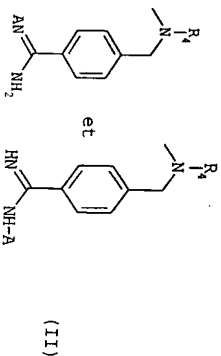
- 20 soit un groupe (C_1-C_6) alkyle pouvant être substitué par un groupe amino, un groupe $-COOH$, un groupe hydroxyle ou un groupe trifluorométhyle,

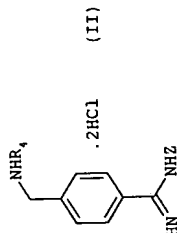
soit un groupe cycloalkyle ou un groupe cycloalkylalkyle,

- 25 soit un groupe phényle, benzyle ou 2-phényléthyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle par l'un des substituants suivants : un atome d'halogène, un groupe trifluorométhyle, un groupe amino ou un groupe (C_1-C_4) alcoxy,

- 30 soit un groupe carbocyclique ou un groupe hétérocyclique,

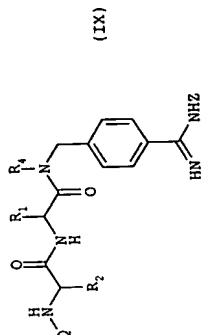
Y est représenté par les deux formes tautomères de formule (II)





5

dans laquelle R_4 est tel que défini dans la revendication 1
10 et 2 est un groupement protecteur, pour obtenir un composé de formule (IX)

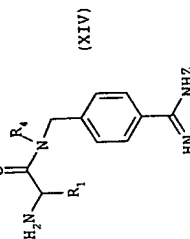


15

dans laquelle R_1 , R_2 , Q et R_4 sont tels que définis dans la
20 revendication 1 et 2 est tel que défini dans la formule (II), que l'on fait réagir avec le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe OH ou bien que l'on hydrogène par la suite pour
25 obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A est un groupe H, que l'on fait éventuellement réagir avec un chloroformiate de (C_1-C_6) alkyle en présence d'une base organique pour obtenir un composé de formule (I) dans laquelle A représente un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle.

30

4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (XIV)



35

où

A représente

soit un atome d'hydrogène

soit un groupe NH_2 ,

soit un groupe OH,

soit un groupe (C_1-C_6) alkyle,soit un groupe (C_1-C_6) alcoxycarbonyle,

10

 R_4 représente

soit un atome d'hydrogène,

soit un groupe méthyle,

et Q représente un groupe R_3-SO_2-

15

où R_3 représentesoit un groupe (C_1-C_6) alkyle,

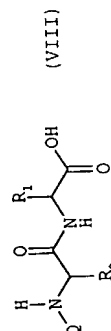
soit un groupe cycloalkylalkyle,

soit un groupe benzyle, pouvant être substitué sur le groupe phényle par un groupe méthoxy

20 soit un groupe $B-(CH_2)_p-SO_2-$, où B peut être une groupe $-COOH$ ou $-CF_3$ et p peut varier de 1 à 3, leurs énantiomères, diastéréoisomères et leurs mélanges, ainsi que leurs sels.

25 2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le carbone qui porte R_1 est de configuration absolue (S), et le carbone qui porte R_2 est de configuration absolue (R).

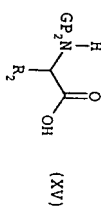
30 3. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (VIII)



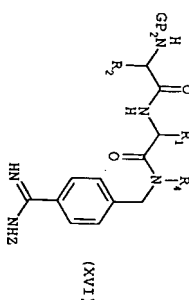
35

dans laquelle R_1 , R_2 , et Q sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé de formule (II)

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis dans la revendication 1 et Z est un groupement protecteur orthogonal pour obtenir un composé de formule (XV)



dans laquelle R_2 est tel que défini dans la revendication 1 et GP_2 est un groupement protecteur orthogonal pour obtenir un composé de formule (XVI)



- 20 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1 et Z et GP_2 sont tels que définis respectivement dans les formules (XIV) et (XV), que l'on déprotège puis sur lequel on fait réagir un chlorure de sulfonyle de formule $Q-Cl$, dans laquelle Q est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (IX) tel que défini dans la revendication 3, que l'on déprotège enfin par hydrogénolyse.
5. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon la revendication 1 ou 2.

6. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient un composé selon la revendication 1 ou 2 en association avec tout excipient pharmaceutiquement acceptable.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07K5/06

Int. Application No
PCT/FR 00/00696

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC
B. FIELDS SEARCHED
Manning documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07K

Documentation searched other than Manning documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L ET AL) 6 January 1998 (1998-01-06) column 2 -column 4 column 22: example 24 claims 1, 4, 5 column 12 -column 14	1-6
A	US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 October 1996 (1996-10-01)	
A	EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 August 1995 (1995-08-30) page 15-20	
A	EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 June 1994 (1994-06-15) claims	

	-/-	
Further documents are listed in the continuation of box C		

Further documents are listed in the continuation of box C.
Special categories of cited documents:
X: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
Y: earlier document but published on or after the international filing date
Z: document published prior to the international filing date but after the priority date claimed
P: document published prior to the international filing date but after the priority date claimed

16 June 2000
Date of the actual completion of the international search
Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Authorized officer
Cervigni, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. : ional Application No PCT/FR 00/00696	
C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category : Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A FR 2 593 813 A (SANOFI SA) 7 August 1987 (1987-08-07)	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. : ional Application No PCT/FR 00/00696	Patent document cited in search report	Publication date	Patent family members(s)	Publication date
US 5705487 A	06-01-1998	AU 684918 B AU 1975295 A BR 9506979 A CA 2183464 A CN 1147205 A CZ 9602584 A EP 0672658 A FI 963451 A HU 76330 A JP 9509937 T NO 963684 A NZ 282588 A PL 320637 A WO 9523609 A US 5726159 A US 5707966 A US 5914319 A US 5710130 A	08-01-1998 18-09-1995 18-11-1997 09-08-1995 09-04-1997 11-06-1997 20-09-1995 03-09-1996 28-08-1997 07-10-1997 28-10-1996 19-12-1997 13-10-1997 08-09-1995 10-03-1998 13-01-1998 22-06-1999 20-01-1998	
US 5561146 A	01-10-1996	AU 2162095 A CA 2151412 A EP 0686642 A JP 8053492 A	21-12-1995 11-12-1995 13-12-1995 27-02-1996	
EP 0669317 A	30-08-1995	AU 1025795 A CA 2140598 A CN 1121068 A FI 950309 A HU 72062 A JP 7252217 A NO 950297 A NZ 270395 A US 5744487 A ZA 9500631 A	03-08-1995 28-07-1995 24-04-1996 28-07-1995 28-03-1996 03-10-1995 28-07-1995 24-06-1997 28-04-1998 05-10-1995	
EP 0601459 A	15-06-1994	AU 675981 B AU 5208193 A CA 2110464 A JP 6211894 A US 5583146 A US 5741792 A US 5741799 A	27-02-1997 16-06-1994 03-06-1994 02-08-1994 10-12-1996 21-04-1998 21-04-1998	
FR 2593813 A	07-08-1987	AT 56429 T CA 1312703 A DE 3764828 D EP 0236164 A JP 62240657 A PT 84171 A, B US 4791102 A	15-09-1990 12-01-1993 18-10-1990 09-09-1987 21-10-1987 01-02-1987 13-12-1988	

De de Internationale No
PCT/FR 00/00696

10

que la documentation intervient dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Bases de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, si si fiable, termes de recherche utilisés)

identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents

<p>US 5 705 487 A (SCHACHT AARON L ET AL) 6 janvier 1998 (1998-01-06) colonne 2 -colonne 4 colonne 22; exemple 24 revendications 1,4,5 colonne 12 -colonne 14</p> <p>US 5 561 146 A (KIM KYOUNG S ET AL) 1 octobre 1996 (1996-10-01)</p> <p>EP 0 669 317 A (MITSUBISHI CHEM CORP) 30 août 1995 (1995-08-30) page 15-20</p> <p>EP 0 601 459 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 15 juin 1994 (1994-06-15) revendications</p> <p>-- -/--</p>	<p>1-6</p>
---	------------

 $\frac{1}{2}$

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

catégories spéciales de documents cités:

☒ Los documentos de familias de breves son indicadas en anexo

documentați următorii feluri generale de activitate, non
comerciale (cum ar fi activități pentru
documentați interfațare, masa proiecta în data de depozit internațional
ou spre care este
documentați pot fi pur și simplu sau un reprezentant de
proiectați sau pot fi de asemenea în data de creșterea în data
sau creația sau pentru un raționament specific (stare cu încredere)
documentați, la sfârșitul, un deșeu dintr-un oraș, la un locaș, la
sau așezarea sau una altă formă
documentați publică este în data de depozit internațional, masa
posterioră în la data de proiectați investigație

- X) document particulièrement pertinent, l'inventori revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- Y) document particulièrement pertinent, l'inventori revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est connu dans un problème autre que celui pour lequel la solution proposée implique une combinaison avec une particularité du milieu
- Z) document d'état de l'art qui n'est pas pertinent, mais qui est utile à la technique pertinente, mais ce qui pour passer à l'étape de la nouveauté ou de l'invention constituant la base de l'invention

à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expiration du brevet (année de brevets)

16 Jun 2000

26/06/2000

et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

ctionnaire autorisé

Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Corvina

Formulário PCT/ISA210 (deu/letra fixada) (julho 1992)

page 1 de 2

De de Internationale No
PCT/FR 00/00696

Catégorie	Identification des documents cités, avec l'adresse
Documents considérés comme pertinents	

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents
1.1	
1.2	
1.3	
1.4	
1.5	
1.6	
1.7	
1.8	
1.9	
1.10	
1.11	
1.12	
1.13	
1.14	
1.15	
1.16	
1.17	
1.18	
1.19	
1.20	
1.21	
1.22	
1.23	
1.24	
1.25	
1.26	
1.27	
1.28	
1.29	
1.30	
1.31	
1.32	
1.33	
1.34	
1.35	
1.36	
1.37	
1.38	
1.39	
1.40	
1.41	
1.42	
1.43	
1.44	
1.45	
1.46	
1.47	
1.48	
1.49	
1.50	
1.51	
1.52	
1.53	
1.54	
1.55	
1.56	
1.57	
1.58	
1.59	
1.60	
1.61	
1.62	
1.63	
1.64	
1.65	
1.66	
1.67	
1.68	
1.69	
1.70	
1.71	
1.72	
1.73	
1.74	
1.75	
1.76	
1.77	
1.78	
1.79	
1.80	
1.81	
1.82	
1.83	
1.84	
1.85	
1.86	
1.87	
1.88	
1.89	
1.90	
1.91	
1.92	
1.93	
1.94	
1.95	
1.96	
1.97	
1.98	
1.99	
1.100	

no. des revendications visées

FR 2 593 813 A (SANOFI SA)
7 août 1987 (1987-08-07)

no. des revendications visées

Formulaire PC/TN9A/210 (suite de la déclaration fiscale 0-10-1-2000)

page 2 de 2

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Document breveté cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevets	Date de publication	Code international No PCT/FR 00/00696
US 5705487	A	06-01-1998	AU 684918 B AU 1975295 A BR 9506979 A CA 2183464 A CN 1147205 A CZ 9602584 A EP 0672658 A FI 963451 A HU 76330 A JP 9509937 T NO 963684 A NZ 282588 A PL 320637 A WO 9523609 A US 5726159 A US 5707966 A US 5914319 A US 5710130 A	08-01-1998 18-09-1995 18-11-1997 09-08-1995 09-04-1997 11-06-1997 20-09-1995 03-09-1996 28-08-1997 07-10-1997 28-10-1996 19-12-1997 13-10-1997 08-09-1995 10-03-1998 13-01-1998 22-06-1999 20-01-1998	
US 5561146	A	01-10-1996	AU 2162095 A CA 2151412 A EP 0686642 A JP 8053492 A	21-12-1995 11-12-1995 13-12-1995 27-02-1996	
EP 0669317	A	30-08-1995	AU 1025795 A CA 2140598 A CN 1121068 A FI 950309 A HU 72062 A JP 7252217 A NO 950297 A NZ 270395 A US 5744487 A ZA 9500631 A	03-08-1995 28-07-1995 24-04-1996 28-07-1995 28-03-1996 03-10-1995 28-07-1995 24-06-1997 28-04-1998 05-10-1995	
EP 0601459	A	15-06-1994	AU 675981 B AU 5208193 A CA 2110464 A JP 6211894 A US 5583146 A US 5741792 A US 5741799 A	27-02-1997 16-06-1994 03-06-1994 02-08-1994 10-12-1996 21-04-1998 21-04-1998	
FR 2593813	A	07-08-1987	AT 56429 T CA 1312703 A DE 3764828 D EP 0236164 A JP 62240657 A PT 84171 A,B US 4791102 A	15-09-1990 12-01-1993 18-10-1990 09-09-1987 21-10-1987 01-02-1987 13-12-1988	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)